

J. B. M.

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 260/IV-Sp.

440619

Int. Cl.: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS.-

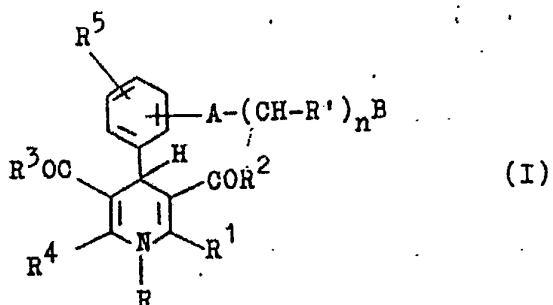
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.-

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas 1,4-dihidropiridinas, útiles especialmente como medios influenciadores de la circulación.

5. Ya es conocido que las 1,4-dihidropiridinas tie-

nen interesantes propiedades farmacológicas (F. Bossert y W. Vater, Die Naturwissenschaften 1971, año 58, cuaderno 11, página 578).

Se ha descubierto que las nuevas 1,4-dihidropiridinas de fórmula I



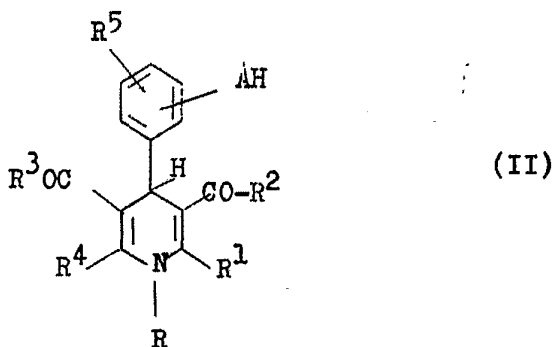
en la que R significa hidrógeno, un resto alifático recto o ramificado, saturado o insaturado, y R^1 y R^4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo recto o ramificado, y R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo recto o ramificado, ó un resto alcoxi o alquenáxi de cadena recta o ramificada o cíclico, que en caso dado está sustituido por uno o dos grupos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por uno o dos átomos de oxígeno, y A significa oxígeno, azufre ó NH y B significa un resto COOR", donde R" significa un resto alquilo recto o ramificado, ó un resto N $\begin{matrix} R''' \\ R'''' \end{matrix}$, donde R''' y R'''' significan hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado o en el que R''' y R'''' junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que en caso, está además interrumpido por un heteroátomo, tal como O, S ó el grupo NH ó N-alquilo, y R' significa hidrógeno, hidroxilo o alquilo y R^5 significa hidrógeno ó 1 ó 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, nitro, acilamino, alquilamino, amino, nitrilo o halógeno y n representa 1 - 4

como tales o en forma de sus sales, tienen fuertes efectos influenciadores de la circulación.

El procedimiento de la invención para preparar las 1,4-dihidropiridinas de fórmula I, comprende reaccionar di-

5.

hidropiridinas de fórmula



10.

en la que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A tienen el significado arriba indicado, con derivados de halógeno de fórmula

15.



en la que R', n y B tienen el significado arriba indicado y Hal representa halógeno, en un disolvente orgánico inerte, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, tales como alcoholatos alcalinos, carbonatos alcalinos o alcalino-té-

20.

rreos o bicarbonatos, piridina o trialquilaminas.

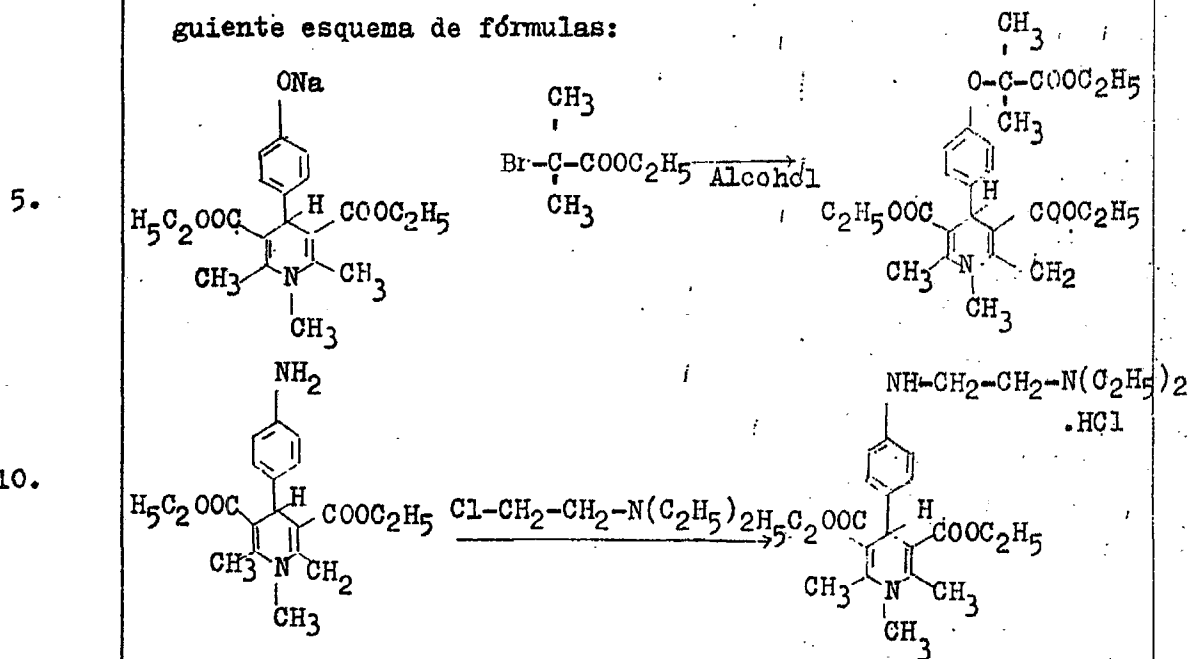
Sorprendentemente poseen las 1,4-dihidropiridinas de la presente invención una solubilidad considerablemente mejor que los compuestos conocidos por el actual estado de la técnica y se destacan por un efecto de eficacia adicional simultáneamente existente. Representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

25.

30.

Empleando 1,4-dihidropiridinas como componente de

partida transcurre la reacción de la invención según el siguiente esquema de fórmulas:



15. Las 1,4-dihidropiridinas (II) empleadas según la presente invención ya son conocidas, o se pueden obtener según procedimientos conocidos (Hantzsch: Liebigs Ann. Chem. 215, 1 (1882), DOS 1.923.990).

Como ejemplos sean mencionadas:

20. 1,4-dihidropiridinas:
 2,6-dimetil-4-(3'-oxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo, 1,2,6-trimetil-4- γ -(2,3-epoxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-(β -metoxi)-etilo, 1-isopropil-2,6-dietil-4-(3'-nitro-4'-bromofenil)-1,4-
25. dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5-isopropilo, 2-metil-6-etil-4-(3'-amino-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de difurfurilo, 2,6-dimetil-4-(2'-nitro-5-oxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dipropargilo, 1, 2,6-trimetil-4-(4'-mercaptogenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dibutilo, 2,6-dipropil-4- γ -(γ -diethylamino-
- 30.

5. β -oxo-n-prop-1-oxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo, 2,6-dimetil-(3'-nitro-6'-metoxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de di-isopropilo, 2,6-dimetil-4-(3'-nitro-4'-1,2-epoxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo.

10. Como diluyentes entran en consideración el agua y todos los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran, preferentemente, los alcoholes, tales como etanol, metanol, isopropanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter, o ácido acético, dimetilformamida, sulfóxido dimetílico, acetónitrilo y piridina.

15. Las temperaturas de reacción se pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 y 150°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

La reacción se puede efectuar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

20. En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean los materiales participantes en la reacción en cada caso aproximadamente en cantidades molares.

Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

25. 2,6-dimetil-4-[3'-nitro-4'-(γ -isopropilamino- β -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

2,6-dietil-4-[3',5'-dimetoxi-4'-(γ -terc.butilamino- β -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 5-carboxilato de propilo,

30. 1-butil-2,6-dimetil-4-[3'-nitro-6-(β -dietilamino-

etil-1-mercapto)fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de difurfurilo,

5. 1,2,6-trimetil-4- α -bromo-5'-(γ -propilamino-but-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dipropargilo,

2,6-dimetil-4- β -metil-4'-(sec.butoxi-carbonil-metoxi)-fenil-3,5-diaceto-1,4-dihidropiridina,

10. 1,2-dimetil-6-etil-4- β -cloro-6'-(β -isopropilamino)- α -hidroxi-et-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo y 5-carboxilato de metilo

2,6-dimetil-4- β -isopropoxi-4'-(γ -etilamino- β -hidroxi-prop-1-oxi)-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dibutilo.

15. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear como medicamentos. Tienen un espectro de eficacia amplio y múltiple farmacológico.

En detalle se pudieron demostrar en experimentos con animales los siguientes efectos principales:

20. 1. - Los compuestos producen en aplicación parenteral y oral, preferentemente perlingual, una clara dilatación de los vasos coronarios de larga duración. Este efecto sobre los vasos coronarios se refuerza por un efecto simultáneo aliviador del corazón similar al del nitrito. Influencian o bien modifican el metabolismo cardíaco en el sentido de un ahorro de energía.

25. 2. - Se reduce la excitabilidad del sistema formador de irritaciones y conductor de excitación dentro del corazón con lo que se presenta un efecto antifibrilar claramente demostrable en dosis terapéuticas.

30. 3. - Los compuestos poseen propiedades β -bloqueadoras.

5. 4. - Se reduce grandemente el tono de la musculatura lisa de los vasos bajo los efectos de los compuestos.
5. 5. - Los compuestos reducen la presión sanguínea en los animales normotonos e hipertonos y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antihipertensivos.
6. - Los compuestos tienen efectos muscular-espasmolíticos fuertes que se aprecian en la musculatura lisa del estómago, tubo intestinal, tubo urogenital y sistema respiratorio.
10. 7. - Los compuestos influyen el nivel de colesteroína o bien de lípidos de la sangre.

15. Los nuevos compuestos se pueden transformar en formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Deberán emplearse los compuestos terapéuticamente activos en una concentración de unos 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en mezclas que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

20. Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante dilución de las sustancias activas con soluciones y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión pudiéndose, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente emplear en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

25. Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejemplo:

30. agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por

- ejemplo, aceite de cacahuete/aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol); materiales de carga sólidos, tales como, por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa, glucosa); emulsionantes, tales como los emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster de ácido graso polioxietilénico, éter de alcohol graso polioxietilénico, alquilsulfonatos y arilsulfonatos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, lejías de deslixiviación sulfítica, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y laurilsulfato sódico).
- 5.
- 10.
- 15.

La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingual o intravenosamente.

- En el caso de aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de los excipientes mencionados, también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con distintos aditivos, tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Asimismo pueden emplearse simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados para administración oral, pueden mezclarse las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados con distintos mejoradores del sabor o colorantes.
- 20.
- 25.
- 30.

En el caso de aplicación parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas utilizando vehículos líquidos adecuados.

5. Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en aplicación intravenosa, cantidades desde 0,01 a 10 mg/kg, preferentemente desde 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces, y en la aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 1 a 100 mg/kg, preferentemente 5 a 50 mg/kg de peso corporal por día.
10. Sin embargo puede ser, en caso dado, necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también a base de la clase del animal y de su comportamiento individual con relación al medicamento o bien la clase de su formulación y del momento, o bien de los intervalos bajo los cuales se efectúa la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente emplear menos cantidad de la antes mencionadas, mientras en otros se ha de sobrepasar el límite arriba indicado. En el caso de aplicar cantidades mayores pudiera ser recomendable repartirla en varias dosis individuales en el transcurso del día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. Valen aquí en forma correspondiente las exposiciones de arriba.
- 15.
- 20.
25. A continuación se menciona como ejemplo, el efecto coronario de algunos de los compuestos de la presente invención:

T a b l a 1

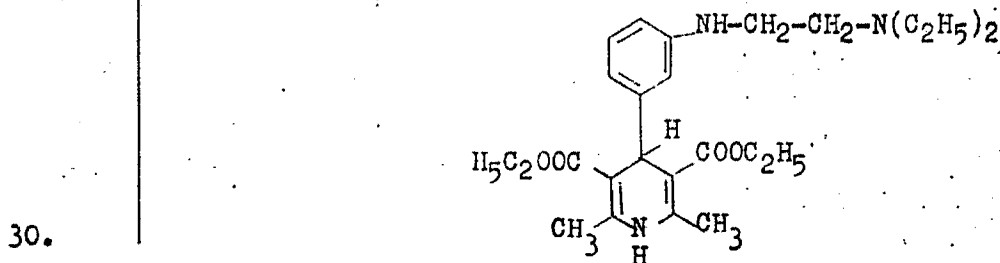
Ejemplo de obtención nº	Dosis mg/kg i.v.	Aumento de la saturación de O ₂ en % de O ₂	Retorno al punto de partida después de min.	
5.	1	1,0	24	30
	2a	3,0	30	3
	5	5,0	33	20
	6	5,0	30	3
	14	1,0	31	20
10.	17	5,0	22	>120
	17a	5,0	25	> 30
	18	5,0	34	>120
	18a	5,0	22	45
	19	0,1	22	45
15.	19a	0,1	15	>60
	19b	0,2	24	45
	20	0,5	22	10

20. El efecto coronario se determinó en perros bastar- dos narcotizados, con catéter en el corazón, mediante medi- ción del aumento de la saturación de oxígeno en el seno coro- nario.

Ejemplos de obtención

Ejemplo 1

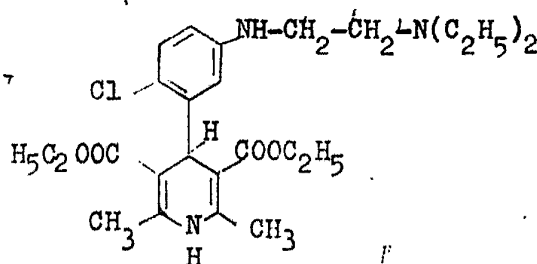
25. 2,6-dimetil-4-[3-(β-dietilaminoetilamino)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



5. Se calientan 34 g de 2,6-dimetil-4-(3'-aminofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y 15 cc de cloruro β -dietilaminoetílico durante 5 minutos a 180° (temperatura interior), a continuación se recoge en agua caliente y después de agregar hielo y alcali se extrae con éter. Con ácido clorhídrico etérico se obtiene la sal clorhídrica del p.f. 140 - 142°C. Rendimiento: 90 % de la teoría.

Ejemplo 2

10. 2,6-dimetil-4-(3'-(β -dietilamino-6-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo



15.

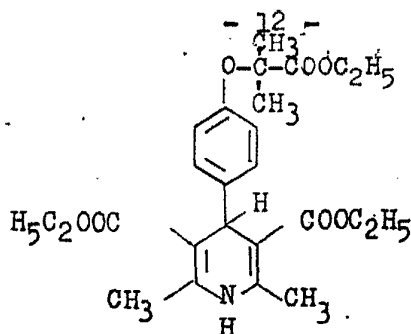
20. Se calientan 30 g de 2,6-dimetil-4-(3'-amino-6'-clorofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (p.f. 210°) y 15 cc de cloruro β -dietilaminoetílico durante 15 minutos a unos 200°, se recoge en agua caliente, después de agregar hielo se pone alcalino y se extrae con éter. Con ácido clorhídrico etérico se obtiene la sal clorhídrica del p.f. 169 - 171°C (cristales rojo-rosa). Rendimiento: 85 % de la teoría.

25.

Ejemplo 3

2,6-dimetil-4-(3'-etoxicarbonil-prop-2-oxi-fenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

5.



10.

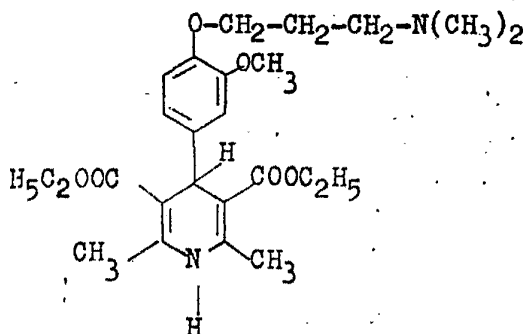
A una solución de 2,3 g de sodio en 120 cc de alcohol se agregan 34,5 g de 2,6-dimetil-4-(4'-hidroxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo y, desde un embudo goteador, 21,5 g de α -bromo-isobutirato de etilo, se hierve durante la noche, se agrega agua y se recoge en éter. Del residuo de evaporación se obtienen cristales blancos del p.f. 215°C (benceno). Rendimiento: 60 % de la teoría.

Ejemplo 4

15.

2,6-dimetil-4-[3'-metoxi-4'-(γ -dimetilamino-propoxi)-fenil]-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo

20.



25.

Bajo calor se le agrega a 37,5 g de 2,6-dimetil-4-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dietilo (p.f. 172°C) en 300 cc de etanol la solución de 2,3 g de sodio en 100 cc de etanol, se calienta hasta hervir, se agregan goteando 15 g de cloruro γ -dimetilaminopropílico y se mantiene aún durante horas hirviendo. A continuación

30.

se separa en succión en caliente, se lava con alcohol y el filtrado se evapora en vacío.

De ligroina-éter de petróleo se obtienen cristales amarillos del p.f. 62°. Rendimiento: 75 % de la teoría.

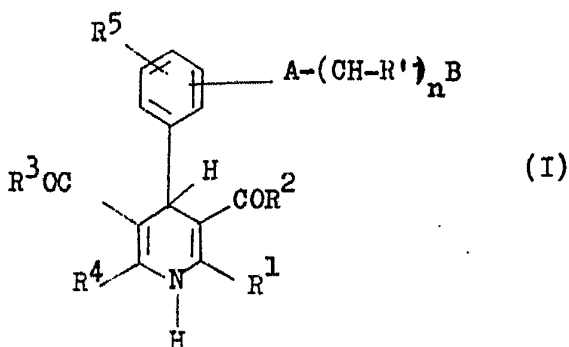
5.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 10 de Junio de 1.972, bajo el número P 22 28 363.2; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas, de fórmula I:

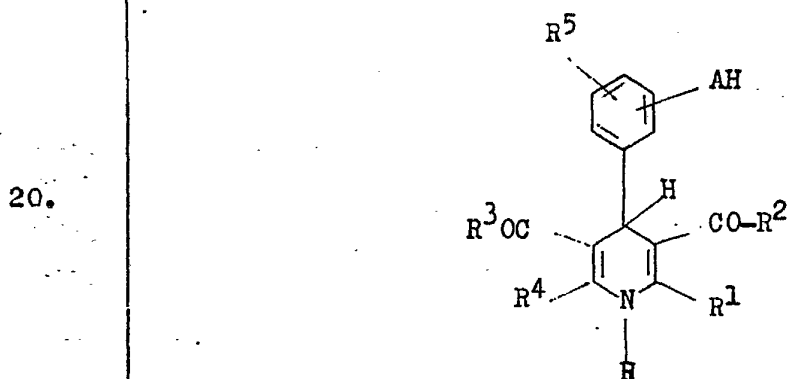
20.



25.

30. en la que R significa hidrógeno, o un resto alifático recto o ramificado, saturado o insaturado y R¹ y R⁴ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, un resto alquilo recto o

- ramificado, y R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan un resto hidrocarburo recto o ramificado, o un resto alcoxi o alquenoxi de cadena recta o ramificada o cíclico, que en caso dado está sustituido por uno o dos grupos hidroxilo y/o interrumpido en la cadena por uno o dos átomos de oxígeno, y A significa oxígeno, azufre o NH y B significa un resto $COOR''$, donde R'' significa un resto alquilo recto o ramificado, o un resto N $\begin{matrix} R''' \\ \diagdown \\ R'''' \end{matrix}$, donde R''' y R'''' significan hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado, o en el que R''' y R'''' junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico, que en caso dado está además interrumpido por un heteroátomo, tal como O, S ó el grupo NH o N-alquilo, y R^1 significa hidrógeno, hidroxilo o alquilo y R^5 es hidrógeno, ó 1 a 2 sustituyentes iguales o diferentes del grupo alquilo, alcoxi, nitro, acilamino, amino, nitrilo o halógeno y n representa 1 - 4, caracterizado porque dihidropiridinas de fórmula:



25. en la que R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y A tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con derivados de halógeno de fórmula



30.

en la que R', n y B tienen el significado arriba indicado y Hal representa halógeno, en un disolvente orgánico inerte, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, tales como alcoholatos alcalinos, carbonatos alcalinos o alcalino-térreos o bicarbonatos, piridina o trialkuilaminas.

5.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,4-dihidropiridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid,

23 OCT. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

A. GOMEZ ACESS Y MUDEI

Ap. Firmado: L. Gaeta Fernández

